ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Résumé des Caractéristiques du Produit

NovoSeven®

1. Dénomination

NovoSeven

2. Composition qualitative

Facteur de coagulation VIIa recombinant. Le facteur VII humain a été cloné et exprimé dans des cellules rénales de hamsters nouveau-né (cellules BHK). Le facteur VII recombinant est sécrété par les cellules BHK et activé durant le procédé de purification.
Le facteur de coagulation VIIa recombinant, NovoSeven, est structurellement très similaire au facteur VII activé dérivé du plasma (humain).

DCI proposée : eptacog alfa (activé)

Solution : eau pour préparations injectables, Ph. Eur.

Composition quantitative

Facteur de coagulation VIIa recombinant (rFVIIa) 60 KUI/flacon (correspondant à 1,2 mg/flacon) + 2,2 ml d' eau pour préparations injectables Ph. Eur.

Les unités mentionnées ci-dessus sont des unités internationales, déterminées en référence au premier standard international de FVIIa 89/688. Ces unités ne peuvent donc pas être confondues avec des unités utilisées pour d'autres facteurs de coagulation, dont le FVII. Une KUI est égale à 1.000 UI (Unités Internationales).

Aprés reconstitution à l’aide du volume adéquat de solution, chaque flacon contient
30 KUI/ml (0.6 mg/ml).

3. Forme pharmaceutique

Le facteur de coagulation VIIa recombinant est délivré sous forme d’une lyophilisat et solution pour usage parentéral. Après reconstitution à l'aide du solution jointe dans le conditionnement extérieur (eau pour préparations injectables, Ph. Eur., 2,2 ml), NovoSeven est administré par voie I.V. en injection bolus.

4. Propriétés cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Saignements importants et intervention chirurgicale chez des patients qui ont développé des inhibiteurs aux facteurs de coagulation (FVIII ou FIX).

4.2 Posologie et mode d'administration

4.2.1 Posologie

Saignements importants et interventions chirurgicales

A partir de 3-6 KUI (60-120 µg) par kilo de poids corporel et par dose administrés en bolus intraveineux. La durée d'administration est de 2 à 5 minutes.

Intervalles entre les injections : initialement, 2-3 heures; ensuite, 4-12 heures.

Saignements importants

La posologie varie en fonction du type et de l'importance des hémorragies. A titre indicatif, une dose initiale de 4,5 KUI (90 µg) par kilo de poids corporel est recommandée. La fréquence initiale des doses sera toutes les deux heures jusqu'à ce qu'une amélioration clinique soit observée. Si la poursuite du traitement est indiquée, l'intervalle entre les doses peut être étendu à 3 heures pendant 1 ou 2 jours.

Ensuite, l'intervalle entre les doses peut être augmenté successivement à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire.
Unsaignement majeur peut être traité durant 2 à 3 semaines mais le traitement peut être prolongé au-delà si justifié cliniquement.

Interventions chirurgicales

Une dose initiale de 4,5 KUI (90 µg) par kilo de poids corporel sera administrée immédiatement avant l'intervention. La dose sera répétée après 2 heures et ensuite à des intervalles de 2 à 3 heures durant les premières 24-48 heures, en fonction du type d'intervention et de l'état clinique du patient. En cas d'intervention majeure, le dosage sera poursuivi à des intervalles de 2 à 4 heures durant 6 à 7 jours. L'intervalle peut ensuite être augmenté à 6-8 heures pendant encore 2 semaines. En cas d'intervention majeure, les patients seront traités pendant 2 à 3 semaines jusqu'à la guérison.

Il a été rapporté que les antifibrinolytiques réduisent la perte sanguine associée à une intervention chirurgicale chez les patients hémophiliques, spécialement dans les régions à forte activité fibrinolytique, comme la cavité buccale.

L'expérience préliminaire indique que l'utilisation concomitante d'un traitement antifibrinolytique en cas d'intervention chirurgicale mineure ou majeure est bénéfique.

En ce qui concerne les patients présentant des inhibiteurs contre le Facteur VIII ou le Facteur IX, l'expérience de l'utilisation de NovoSeven se limite aux interventions chirurgicales mineures.

Autres épisodes de saignement

Lors d'une étude portant sur les saignements des articulations et des muscles, utilisant des doses de 35 et 70 μg/kg de poids corporel (1,75 et 3,5 KUI/kg poids corporel), il n'y avait pas de différence claire l'efficacité et la sécurité entre les deux dosages.

4.2.2 Administration

Dissoudre la préparation comme décrit dans 6.6 et administrer en bolus intraveineux.

NovoSeven ne peut pas être mélangé à des liquides de perfusion ou administré en goutte-à-goutte.

4.3 Contre-indications

Une hypersensibilité connue aux protéines de souris, de hamster ou de boeuf peut constituer une contre-indication à l'utilisation de NovoSeven.

4.4 Mise en garde et précautions particulières d’emploi

Dans des conditions pathologiques où du facteur tissulaire peut apparaître dans la circulation sanguine, un risque potentiel thrombogénique ou d'induction de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associé au traitement par NovoSeven ne peut être exclu.

Ces situations peuvent inclure des patients présentant un état athérosclérotique avancé, des polytraumatismes, une septicémie ou une CIVD.

Etant donné que le facteur de coagulation VIIa recombinant, NovoSeven, contient des quantités infimes d'IgG de souris (maximum 1,2 ng/mg rFVIIa), d'IgG bovines (maximum 45 ng/mg rFVIIa) et des protéines de hamster ou d'autres protéines bovines (maximum 23 ng de protéines BHK/mg rFVIIa), il se peut que des patients traités par ce produit développent une hypersensibilité à ces protéines.

La délivrance du produit sera réservée aux centres spécialisés dans le traitement de patients présentant des inhibiteurs aux facteurs de coagulation VIII ou IX.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le risque d'une interaction potentielle entre NovoSeven et des concentrés de facteur de coagulation n'est pas connu. L'utilisation simultanée de concentrés de complexes de prothrombine, activée ou non, doit être évitée.

Tests de laboratoire

La relation entre le temps de prothrombine (TP), le temps de thromboplastine partielle activée (TTPa) et les taux d'activité coagulante du facteur VII plasmatique FVII:C a été étudiée dans un laboratoire central.

La fourchette thérapeutique n'a été identifiée pour aucun des essais.

L'activité FVII:C a été mesuré dans un système de coagulation à une étape contenant du plasma déficient en FVII (immunodepleted, Novo Nordisk A/S) et de la thromboplastine cérébrale de lapin (type C, Manchester Comparative Reagents Ltd., UK). La coagulation était amorcée en ajoutant de la thromboplastine et des ions calciques. Le calibrateur est un pool de plasma citraté prélevé chez des sujets normaux sains auquel est affecté une teneur arbitraire de 1 U/ml.

Le temps de prothrombine (TP) est raccourci à 7 secondes et semble atteindre un plateau à des taux de FVII:C plasmatique d'environ 5 U/ml. Des données préliminaires indiquent qu'une amélioration clinique est associée à un raccourcissement du TP de 3-4 secondes par rapport à la valeur initiale et que ce raccourcissement est maintenu pendant tout le traitement avec des doses thérapeutiques. Le TP ne sait pas être utilisé pour différencier des taux de FVII:C plasmatique > 5 U/ml. Le test du TP a été effectué conformément aux instructions données dans le kit "IL TEST (TM) PT-Fibrinogen : Calcium thromboplastin for the simultaneous in vitro determination of Prothrombin Time (PT) and Fibrinogen in plasma" de Instrumentation Laboratory. Attention : les pénicillines réduisent le temps de prothrombine.

Bien que l'administration de NovoSeven raccourcisse le TTPa, une normalisation n'est habituellement pas observée à des doses qui se révèlent induire une amélioration clinique. Jusqu'à présent, l'expérience indique qu'un raccourcissement de 15-20 secondes était associé à une amélioration clinique. Il n'est pas connu si le TTPa est utile dans le monitoring du traitement. La détermination du TTPa a été effectuée conformément aux instructions données dans le kit "IL TEST (TM) APTT-Micronized Silica : Cephalin with micronized silica for the in vitro determination of activated partial thromboplastin time (APTT) in plasma" de Instrumentation Laboratory.

Pour tous les essais, différentes thromboplastines peuvent donner des résultats différents.

4.6 Grossesse et allaitement

Il a été conclu d'une étude de reproduction chez l'animal que l'administration intraveineuse de NovoSeven à des rats mâles et femelles, à des doses allant jusqu'à 3,0 mg/kg de poids corporel par jour (150 KUI/kg poids corporel/jour) n'avait pas d'effet sur l'activité d'accouplement, la fertilité et les portées.
Il n'est pas connu si NovoSeven peut nuire au foetus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou peut affecter la capacité de procréation. NovoSeven ne sera administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

Utilisation au cour de l'allaitement: Il n'est pas connu si ce médicament est excrété dans le lait maternel, mais comme beaucoup de médicaments le sont, on sera prudent lors de l'administration de NovoSeven à une femme allaitante.

4.7 Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Non connu.

4.8 Effets indésirables

Pendant les études cliniques effectuées, 7 effets indésirables mineurs cutanés (par exemple éruption, démangeaisons) et 19 plaintes systémiques (nausées, fièvre, maux de tête, malaise, diaphorèse et variation de la pression artérielle) ont été rapportés lors de plus de 8.000 injections. Sept cas d'effets indésirables majeurs pouvant être liés au traitement ont été rapportés (par example insuffisance rénale, ataxie, trouble cérébro-vasculaire, angine de poitrine, arythmie atriale, choc circulatoire).

Un patient présentant une déficience en FVII a développé des anticorps contre le FVII après avoir été traité avec NovoSeven.

4.9 Surdosage

Lors de l'utilisation chez l'homme, aucune complication thrombotique suite à un surdosage n'a été rapportée, même après l'administration accidentelle de 800 μg/kg de poids corporel (40 KUI/kg poid corporel).

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Facteurs de coagulation, code ATC B02B D05

NovoSeven contient du facteur de coagulation VII recombinant activé. Le mécanisme d'action du FVIIa dans l'induction de l'hémostase comprend une activation directe du FX en FXa qui induit alors la conversion de la prothrombine en thrombine, conduisant à la formation du caillot hémostatique en transformant le fibrinogène en fibrine. En outre, le FVIIa active le facteur IX en FIXa. En conséquence, l'activité pharmacodynamique du FVIIa devrait résulter en une formation accrue de FIXa, FXa ainsi que de thrombine. Toutefois, l'activité du FVIIa augmente considérablement lorsqu'il forme un complexe avec le facteur tissulaire-phospholipide qui apparaît localement suite à une lésion de la paroi vasculaire. C'est pourquoi l'activité du rFVIIa induira seulement une hémostase locale.

Une activation systémique du système de coagulation peut survenir chez des patients souffrant d'affections sous-jacentes prédisposant à une CIVD.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques ont été étudiées en utilisant un test de coagulation impliquant le Facteur VII, au cours de 25 épisodes non hémorragiques et de 5 épisodes hémorragiques. NovoSeven a été administré à des doses uniques de 17,5 µg (0,875 KUI), 35 µg (1,75 KUI) et 70 µg (3,5 KUI) par kg de poids corporel.

La cinétique de NovoSeven pour des doses uniques de 17,5, 35 et 70 µg/kg (0,875, 1,75 et 3,5 KUI/kg) est linéaire. L'activité de coagulation du FVII mesurée dans le plasma avant et pendant une période de 24 h aprés l'administration de NovoSeven a été analysée par la méthode non compartimentale. Au cours des épisodes non hémorragiques, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre et à la phase d'élimination a été respectivement de 106 et 122 ml/kg et, au cours des épisodes hémorragiques, les chiffres ont été respectivement de 107 et 121 ml/kg. La clairance a été de 31,0 ml/h x kg au cours des épisodes non hémorragiques et de 32,6 ml/h x kg au cours des épisodes hémorragiques. L'élimination du produit a également été décrite d'après le temps moyen de résidence et la demi-vie. Au cours des épisodes non hémorragiques, le temps moyen de résidence a été de 3,44 h et la demi-vie de 2,89 h (valeurs médianes). Au cours de épisodes hémorragiques, l'élimination a semblé plus rapide, avec un temps moyen de résidence de 2,97 h et une demi-vie de 2,30 h (valeur médianes).

La récupération plasmatique médiane in vivo a été de 45,6 % au cours des épisodes non hémorragiques et de 43,5% au cours des épisodes hémorragiques. Les épisodes hémorragiques ont été associés à une récupération plasmatique significativement plus faible que celle observée lors des épisodes non hémorragiques, traduisant une consommation du rFVIIa en rapport avec la lésion tissulaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

Tous les résultats des essais de sécurité précliniques étaient liés à l'effet pharmacologique du facteur de coagulation recombinant VIIa.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Chlorure de calcium dihydraté
Glycylglycine
Polysorbate 80
Mannitol

Aprés reconstitution à l'aide du volume adéquat de solution (eau stérilisée pour préparation injectable), chaque flacon contient 3 mg/ml de chlorure de sodium, 1,5 mg/ml de chlorure de calcium dihydraté, 1,3 mg/ml de glycylglycine, 0,1 mg/ml de polysorbate 80 et 30 mg/ml de mannitol.

6.2 Incompatibilités

NovoSeven ne peut pas être mélangé aux solutions de perfusion ni être administré par goutte-à-goutte.

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation du produit dans le conditionnement de vente est de 2 ans.
Le produit reconstitué doit être administré dans les 3 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

NovoSeven doit être conservé au réfrigérateur (entre +2°- +8°C). Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boite.

Evitez la congélation pour ne pas endommager le flacon de solution.

Evitez l'exposition aux rayons du soleil.

6.5 Nature et contenance des récipients

Flacons de NovoSeven
Flacons en verre de type I, Ph.Eur. fermés par un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert d'un capuchon en aluminium.
Les flacons fermés sont munis d'une capsule sertie en polypropylène.

Flacons de solution
Flacons en verre de type I, Ph.Eur fermés par un disque en caoutchouc bromobutyle avec teflon, recouvert d'un capuchon en aluminium.
Les flacons fermés sont munis d'une capsule sertie en polypropylène.

Seringue pour reconstitution et administration
Seringue à usage unique en polypropylène de 3 ml.

6.6 Mode d'emploi

6.6.1 Reconstitution

<u>Toujours utiliser une technique aseptique</u>

1. Portez NovoSeven (lyophilisat) et l'eau pour préparations injectables, Ph.Eur. (solution) à température ambiante (mais pas au-dessus de 37°C)

2. Enlevez la capsule sertie des flacons de lyophilisat et de solution pour dégager la partie centrale des bouchons en caoutchouc

3. Nettoyez les bouchons avec le tampon imbibé d'alcool et laisser sécher avant l'utilisation.

4. Pour retirer l'aiguille de l'emballage, appuyez sur l'extrémité de l'aiguille. Enlevez le capuchon de protection de l'aiguille et la fixez sur la seringue jetable jointe dans l'emballage.

5. Retirez le piston pour introduire de l'air dans la seringue.

6. Introduisez l'aiguille dans le flacon de solution en transperçant le centre du bouchon et injectez l'air dans le flacon. Renversez le flacon et aspirez tout le contenu du flacon dans la seringue.

7. Injectez le solution contenu dans la seringue dans le flacon de lyophilisat en transperçant le centre du bouchon (le flacon de lyophilisat n'est pas sous vide).

8. Agitez doucement le flacon jusqu'à ce que la lyophilisat soit complètement dissout.

La seringue à usage unique jointe à l'emballage sera utilisée pour la reconstitution et l'administration de la préparation.

NovoSeven doit être administré exclusivement en bolus intraveineux et ne peut pas être mélangé à d'autres solutions de perfusion ni administré en goutte-à-goutte.

L'administration du produit reconstitué doit de préférence avoir lieu immédiatement après la reconstitution ou dans les 3 heures qui suivent.

Bien que le matériau de la seringue jetable jointe à l'emballage soit compatible avec la préparation reconstituée, ne pas conserver NovoSeven reconstitué dans les seringues en plastique.

Le produit reconstitué doit être examiné à l'oeil afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules.
Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant un dépôt.

7. Nom et adresse permanente ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danemark

8. Numéro de l'autorisation de mise sur le marché

9. Date d'approbation/révision du RCP

Résumé des Caractéristiques du Produit

NovoSeven®

1. Dénomination

NovoSeven

2. Composition qualitative

Facteur de coagulation VIIa recombinant. Le facteur VII humain a été cloné et exprimé dans des cellules rénales de hamsters nouveau-né (cellules BHK). Le facteur VII recombinant est sécrété par les cellules BHK et activé durant le procédé de purification.
Le facteur de coagulation VIIa recombinant, NovoSeven, est structurellement très similaire au facteur VII activé dérivé du plasma (humain).

DCI proposée : eptacog alfa (activé)

Solution : eau pour préparations injectables, Ph. Eur.

Composition quantitative

Facteur de coagulation VIIa recombinant 120 KUI/flacon (correspondant à 2,4 mg/flacon) + 4,3 ml d'eau pour préparations injectables Ph. Eur.

Les unités mentionnées ci-dessus sont des unités internationales, déterminées en référence au premier standard international de FVIIa 89/688. Ces unités ne peuvent donc pas être confondues avec des unités utilisées pour d'autres facteurs de coagulation, dont le FVII. Une KUI est égale à 1.000 UI (Unités Internationales).

Aprés reconstitution à l'aide du volume adéquat de solution, chaque flacon contient 30 KUI/ml (0.6 mg/ml).

3. Forme pharmaceutique

Le facteur de coagulation VIIa recombinant est délivré sous forme d'une lyophilisat et solution pour usage parentéral. Après reconstitution à l'aide du solution jointe dans le conditionnement extérieur (eau pour préparations injectables, Ph. Eur., 4,3 ml), NovoSeven est administré par voie I.V. en injection bolus.

4. Propriétés cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Saignements importants et intervention chirurgicale chez des patients qui ont développé des inhibiteurs aux facteurs de coagulation (FVIII ou FIX).

4.2 Posologie et mode d'administration

4.2.1 Posologie

Saignements importants et interventions chirurgicales

A partir de 3-6 KUI (60-120 µg) par kilo de poids corporel et par dose administrés en bolus intraveineux. La durée d'administration est de 2 à 5 minutes.

Intervalles entre les injections : initialement, 2-3 heures; ensuite, 4-12 heures.

Saignements importants

La posologie varie en fonction du type et de l'importance des hémorragies. A titre indicatif, une dose initiale de 4,5 KUI (90 µg) par kilo de poids corporel est recommandée. La fréquence initiale des doses sera toutes les deux heures jusqu'à ce qu'une amélioration clinique soit observée. Si la poursuite du traitement est indiquée, l'intervalle entre les doses peut être étendu à 3 heures pendant 1 ou 2 jours.

Ensuite, l'intervalle entre les doses peut être augmenté successivement à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire.
Un saignement majeur peut être traité durant 2 à 3 semaines mais le traitement peut être prolongé au-delà si justifié cliniquement.

Interventions chirurgicales

Une dose initiale de 4,5 KUI (90 µg) par kilo de poids corporel sera administrée immédiatement avant l'intervention. La dose sera répétée après 2 heures et ensuite à des intervalles de 2 à 3 heures durant les premières 24-48 heures, en fonction du type d'intervention et de l'état clinique du patient. En cas d'intervention majeure, le dosage sera poursuivi à des intervalles de 2 à 4 heures durant 6 à 7 jours. L'intervalle peut ensuite être augmenté à 6-8 heures pendant encore 2 semaines. En cas d'intervention majeure, les patients seront traités pendant 2 à 3 semaines jusqu'à la guérison.

Il a été rapporté que les antifibrinolytiques réduisent la perte sanguine associée à une intervention chirurgicale chez les patients hémophiliques, spécialement dans les régions à forte activité fibrinolytique, comme la cavité buccale.

L'expérience préliminaire indique que l'utilisation concomitante d'un traitement antifibrinolytique en cas d'intervention chirurgicale mineure ou majeure est bénéfique.

En ce qui concerne les patients présentant des inhibiteurs contre le Facteur VIII ou le Facteur IX, l'expérience de l'utilisation de NovoSeven se limite aux interventions chirurgicales mineures.

Autres épisodes de saignement

Lors d'une étude portant sur les saignements des articulations et des muscles, utilisant des doses de 35 et 70 µg/kg de poids corporel (1,75 et 3,5 KUI/kg poids corporel), il n'y avait pas de différence claire l'efficacité et la sécurité entre les deux dosages.

4.2.2 Administration

Dissoudre la préparation comme décrit dans 6.6 et administrer en bolus intraveineux.

NovoSeven ne peut pas être mélangé à des liquides de perfusion ou administré en goutte-à-goutte.

4.3 Contre-indications

Une hypersensibilité connue aux protéines de souris, de hamster ou de boeuf peut constituer une contre-indication à l'utilisation de NovoSeven.

4.4 Mise en garde et précautions particulières d’emploi

Dans des conditions pathologiques où du facteur tissulaire peut apparaître dans la circulation sanguine, un risque potentiel thrombogénique ou d'induction de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associé au traitement par NovoSeven ne peut être exclu.

Ces situations peuvent inclure des patients présentant un état athérosclérotique avancé, des polytraumatismes, une septicémie ou une CIVD.

Etant donné que le facteur de coagulation VIIa recombinant, NovoSeven, contient des quantités infimes d'IgG de souris (maximum 1,2 ng/mg rFVIIa), d'IgG bovines (maximum 45 ng/mg rFVIIa) et des protéines de hamster ou d'autres protéines bovines (maximum 23 ng de protéines BHK/mg rFVIIa), il se peut que des patients traités par ce produit développent une hypersensibilité à ces protéines.

La délivrance du produit sera réservée aux centres spécialisés dans le traitement de patients présentant des inhibiteurs aux facteurs de coagulation VIII ou IX.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le risque d'une interaction potentielle entre NovoSeven et des concentrés de facteur de coagulation n'est pas connu. L'utilisation simultanée de concentrés de complexes de prothrombine, activée ou non, doit être évitée.

Tests de laboratoire

La relation entre le temps de prothrombine (TP), le temps de thromboplastine partielle activée (TTPa) et les taux d'activité coagulante du facteur VII plasmatique FVII:C a été étudiée dans un laboratoire central.

La fourchette thérapeutique n'a été identifiée pour aucun des essais.

L'activité FVII:C a été mesuré dans un système de coagulation à une étape contenant du plasma déficient en FVII (immunodepleted, Novo Nordisk A/S) et de la thromboplastine cérébrale de lapin (type C, Manchester Comparative Reagents Ltd., UK). La coagulation était amorcée en ajoutant de la thromboplastine et des ions calciques. Le calibrateur est un pool de plasma citraté prélevé chez des sujets normaux sains auquel est affecté une teneur arbitraire de 1 U/ml.

Le temps de prothrombine (TP) est raccourci à 7 secondes et semble atteindre un plateau à des taux de FVII:C plasmatique d'environ 5 U/ml. Des données préliminaires indiquent qu'une amélioration clinique est associée à un raccourcissement du TP de 3-4 secondes par rapport à la valeur initiale et que ce raccourcissement est maintenu pendant tout le traitement avec des doses thérapeutiques. Le TP ne sait pas être utilisé pour différencier des taux de FVII:C plasmatique > 5 U/ml. Le test du TP a été effectué conformément aux instructions données dans le kit "IL TEST (TM) PT-Fibrinogen : Calcium thromboplastin for the simultaneous in vitro determination of Prothrombin Time (PT) and Fibrinogen in plasma" de Instrumentation Laboratory. Attention : les pénicillines réduisent le temps de prothrombine.

Bien que l'administration de NovoSeven raccourcisse le TTPa, une normalisation n'est habituellement pas observée à des doses qui se révèlent induire une amélioration clinique. Jusqu'à présent, l'expérience indique qu'un raccourcissement de 15-20 secondes était associé à une amélioration clinique. Il n'est pas connu si le TTPa est utile dans le monitoring du traitement. La détermination du TTPa a été effectuée conformément aux instructions données dans le kit "IL TEST (TM) APTT-Micronized Silica : Cephalin with micronized silica for the in vitro determination of activated partial thromboplastin time (APTT) in plasma" de Instrumentation Laboratory.

Pour tous les essais, différentes thromboplastines peuvent donner des résultats différents.

4.6 Grossesse et allaitement

Il a été conclu d'une étude de reproduction chez l'animal que l'administration intraveineuse de NovoSeven à des rats mâles et femelles, à des doses allant jusqu'à 3,0 mg/kg de poids corporel par jour (150 KUI/kg poids corporel/jour) n'avait pas d'effet sur l'activité d'accouplement, la fertilité et les portées.
Il n'est pas connu si NovoSeven peut nuire au foetus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou peut affecter la capacité de procréation. NovoSeven ne sera administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

Utilisation au cour de l'allaitement: Il n'est pas connu si ce médicament est excrété dans le lait maternel, mais comme beaucoup de médicaments le sont, on sera prudent lors de l'administration de NovoSeven à une femme allaitante.

4.7 Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Non connu.

4.8 Effets indésirables

Pendant les études cliniques effectuées, 7 effets indésirables mineurs cutanés (par exemple éruption, démangeaisons) et 19 plaintes systémiques (nausées, fièvre, maux de tête, malaise, diaphorèse et variation de la pression artérielle) ont été rapportés lors de plus de 8.000 injections. Sept cas d'effets indésirables majeurs pouvant être liés au traitement ont été rapportés (par example insuffisance rénale, ataxie, trouble cérébro-vasculaire, angine de poitrine, arythmie atriale, choc circulatoire).

Un patient présentant une déficience en FVII a développé des anticorps contre le FVII après avoir été traité avec NovoSeven.

4.9 Surdosage

Lors de l'utilisation chez l'homme, aucune complication thrombotique suite à un surdosage n'a été rapportée, même après l'administration accidentelle de 800 µg/kg de poids corporel (40 KUI/kg poid corporel).

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Facteurs de coagulation, code ATC B02B D05

NovoSeven contient du facteur de coagulation VII recombinant activé. Le mécanisme d'action du FVIIa dans l'induction de l'hémostase comprend une activation directe du FX en FXa qui induit alors la conversion de la prothrombine en thrombine, conduisant à la formation du caillot hémostatique en transformant le fibrinogène en fibrine. En outre, le FVIIa active le facteur IX en FIXa. En conséquence, l'activité pharmacodynamique du FVIIa devrait résulter en une formation accrue de FIXa, FXa ainsi que de thrombine. Toutefois, l'activité du FVIIa augmente considérablement lorsqu'il forme un complexe avec le facteur tissulaire-phospholipide qui apparaît localement suite à une lésion de la paroi vasculaire. C'est pourquoi l'activité du rFVIIa induira seulement une hémostase locale.

Une activation systémique du système de coagulation peut survenir chez des patients souffrant d'affections sous-jacentes prédisposant à une CIVD.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques ont été étudiées en utilisant un test de coagulation impliquant le Facteur VII, au cours de 25 épisodes non hémorragiques et de 5 épisodes hémorragiques. NovoSeven a été administré à des doses uniques de 17,5 μg (0,875 KUI), 35 μg (1,75 KUI) et 70 μg (3,5 KUI) par kg de poids corporel.

La cinétique de NovoSeven pour des doses uniques de 17,5, 35 et 70 μg/kg (0,875, 1,75 et 3,5 KUI/kg) est linéaire. L'activité de coagulation du FVII mesurée dans le plasma avant et pendant une période de 24 h aprés l'administration de NovoSeven a été analysée par la méthode non compartimentale. Au cours des épisodes non hémorragiques, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre et à la phase d'élimination a été respectivement de 106 et 122 ml/kg et, au cours des épisodes hémorragiques, les chiffres ont été respectivement de 107 et 121 ml/kg. La clairance a été de 31,0 ml/h x kg au cours des épisodes non hémorragiques et de 32,6 ml/h x kg au cours des épisodes hémorragiques. L'élimination du produit a également été décrite d'après le temps moyen de résidence et la demi-vie. Au cours des épisodes non hémorragiques, le temps moyen de résidence a été de 3,44 h et la demi-vie de 2,89 h (valeurs médianes). Au cours de épisodes hémorragiques, l'élimination a semblé plus rapide, avec un temps moyen de résidence de 2,97 h et une demi-vie de 2,30 h (valeur médianes).

La récupération plasmatique médiane in vivo a été de 45,6 % au cours des épisodes non hémorragiques et de 43,5% au cours des épisodes hémorragiques. Les épisodes hémorragiques ont été associés à une récupération plasmatique significativement plus faible que celle observée lors des épisodes non hémorragiques, traduisant une consommation du rFVIIa en rapport avec la lésion tissulaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

Tous les résultats des essais de sécurité précliniques étaient liés à l'effet pharmacologique du facteur de coagulation recombinant VIIa.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Chlorure de calcium dihydraté
Glycylglycine
Polysorbate 80
Mannitol

Aprés reconstitution à l'aide du volume adéquat de solution (eau stérilisée pour préparation injectable), chaque flacon contient 3 mg/ml de chlorure de sodium, 1,5 mg/ml de chlorure de calcium dihydraté, 1,3 mg/ml de glycylglycine, 0,1 mg/ml de polysorbate 80 et 30 mg/ml de mannitol.

6.2 Incompatibilités

NovoSeven ne peut pas être mélangé aux solutions de perfusion ni être administré par goutte-à-goutte.

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation du produit dans le conditionnement de vente est de 2 ans.
Le produit reconstitué doit être administré dans les 3 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

NovoSeven doit être conservé au réfrigérateur (entre +2°- +8°C). Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boite.

Evitez la congélation pour ne pas endommager le flacon de solution.

Evitez l'exposition aux rayons du soleil.

6.5 Nature et contenance des récipients

Flacons de NovoSeven
Flacons en verre de type I, Ph.Eur. fermés par un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert d'un capuchon en aluminium.
Les flacons fermés sont munis d'une capsule sertie en polypropylène.

Flacons de solution
Flacons en verre de type I, Ph.Eur fermés par un disque en caoutchouc bromobutyle avec teflon, recouvert d'un capuchon en aluminium.
Les flacons fermés sont munis d'une capsule sertie en polypropylène.

Seringue pour reconstitution et administration
Seringue à usage unique en polypropylène de 6 ml.

6.6 Mode d'emploi

6.6.1 Reconstitution

<u>Toujours utiliser une technique aseptique</u>

1. Portez NovoSeven (lyophilisat) et l'eau pour préparations injectables, Ph.Eur. (solution) à température ambiante (mais pas au-dessus de 37°C)

2. Enlevez la capsule sertie des flacons de lyophilisat et de solution pour dégager la partie centrale des bouchons en caoutchouc

3. Nettoyez les bouchons avec le tampon imbibé d'alcool et laisser sécher avant l'utilisation.

4. Pour retirer l'aiguille de l'emballage, appuyez sur l'extrémité de l'aiguille. Enlevez le capuchon de protection de l'aiguille et la fixez sur la seringue jetable jointe dans l'emballage.

5. Retirez le piston pour introduire de l'air dans la seringue.

6. Introduisez l'aiguille dans le flacon de solution en transperçant le centre du bouchon et injectez l'air dans le flacon. Renversez le flacon et aspirez tout le contenu du flacon dans la seringue.

7. Injectez le solution contenu dans la seringue dans le flacon de lyophilisat en transperçant le centre du bouchon (le flacon de lyophilisat n'est pas sous vide).

8. Agitez doucement le flacon jusqu'à ce que la lyophilisat soit complètement dissout.

La seringue à usage unique jointe à l'emballage sera utilisée pour la reconstitution et l'administration de la préparation.

NovoSeven doit être administré exclusivement en bolus intraveineux et ne peut pas être mélangé à d'autres solutions de perfusion ni administré en goutte-à-goutte.

L'administration du produit reconstitué doit de préférence avoir lieu immédiatement après la reconstitution ou dans les 3 heures qui suivent.

Bien que le matériau de la seringue jetable jointe à l'emballage soit compatible avec la préparation reconstituée, ne pas conserver NovoSeven reconstitué dans les seringues en plastique.

Le produit reconstitué doit être examiné à l'oeil afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules.
Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant un dépôt.

7. Nom et adresse permanente ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danemark

8. Numéro de l'autorisation de mise sur le marché

9. Date d'approbation/révision du RCP

Résumé des Caractéristiques du Produit

NovoSeven®

1. Dénomination

NovoSeven

2. Composition qualitative

Facteur de coagulation VIIa recombinant. Le facteur VII humain a été cloné et exprimé dans des cellules rénales de hamsters nouveau-né (cellules BHK). Le facteur VII recombinant est sécrété par les cellules BHK et activé durant le procédé de purification.
Le facteur de coagulation VIIa recombinant, NovoSeven, est structurellement très similaire au facteur VII activé dérivé du plasma (humain).

DCI proposée : eptacog alfa (activé)

Solution : eau pour préparations injectables, Ph. Eur.

Composition quantitative

Facteur de coagulation VIIa recombinant 240 KUI/flacon (correspondant à 4,8 mg/flacon) + 8,5 ml d'eau pour préparations injectables Ph. Eur.

Les unités mentionnées ci-dessus sont des unités internationales, déterminées en référence au premier standard international de FVIIa 89/688. Ces unités ne peuvent donc pas être confondues avec des unités utilisées pour d'autres facteurs de coagulation, dont le FVII. Une KUI est égale à 1.000 UI (Unités Internationales).

Aprés reconstitution à l'aide du volume adéquat de solution, chaque flacon contient
30 KUI/ml (0.6 mg/ml).

3. Forme pharmaceutique

Le facteur de coagulation VIIa recombinant est délivré sous forme d'une lyophilisat et solution pour usage parentéral. Après reconstitution à l'aide du solution jointe dans le conditionnement extérieur (eau pour préparations injectables, Ph. Eur., 8,5 ml), NovoSeven est administré par voie I.V. en injection bolus.

4. Propriétés cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Saignements importants et intervention chirurgicale chez des patients qui ont développé des inhibiteurs aux facteurs de coagulation (FVIII ou FIX).

4.2 Posologie et mode d'administration

4.2.1 Posologie

Saignements importants et interventions chirurgicales

A partir de 3-6 KUI (60-120 µg) par kilo de poids corporel et par dose administrés en bolus intraveineux. La durée d'administration est de 2 à 5 minutes.

Intervalles entre les injections : initialement, 2-3 heures; ensuite, 4-12 heures.

Saignements importants

La posologie varie en fonction du type et de l'importance des hémorragies. A titre indicatif, une dose initiale de 4,5 KUI (90 µg) par kilo de poids corporel est recommandée. La fréquence initiale des doses sera toutes les deux heures jusqu'à ce qu'une amélioration clinique soit observée. Si la poursuite du traitement est indiquée, l'intervalle entre les doses peut être étendu à 3 heures pendant 1 ou 2 jours.

Ensuite, l'intervalle entre les doses peut être augmenté successivement à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire. Un saignement majeur peut être traité durant 2 à 3 semaines mais le traitement peut être prolongé au-delà si justifié cliniquement.

Interventions chirurgicales

Une dose initiale de 4,5 KUI (90 µg) par kilo de poids corporel sera administrée immédiatement avant l'intervention. La dose sera répétée après 2 heures et ensuite à des intervalles de 2 à 3 heures durant les premières 24-48 heures, en fonction du type d'intervention et de l'état clinique du patient. En cas d'intervention majeure, le dosage sera poursuivi à des intervalles de 2 à 4 heures durant 6 à 7 jours. L'intervalle peut ensuite être augmenté à 6-8 heures pendant encore 2 semaines. En cas d'intervention majeure, les patients seront traités pendant 2 à 3 semaines jusqu'à la guérison.

Il a été rapporté que les antifibrinolytiques réduisent la perte sanguine associée à une intervention chirurgicale chez les patients hémophiliques, spécialement dans les régions à forte activité fibrinolytique, comme la cavité buccale.

L'expérience préliminaire indique que l'utilisation concomitante d'un traitement antifibrinolytique en cas d'intervention chirurgicale mineure ou majeure est bénéfique.

En ce qui concerne les patients présentant des inhibiteurs contre le Facteur VIII ou le Facteur IX, l'expérience de l'utilisation de NovoSeven se limite aux interventions chirurgicales mineures.

Autres épisodes de saignement

Lors d'une étude portant sur les saignements des articulations et des muscles, utilisant des doses de 35 et 70 µg/kg de poids corporel (1,75 et 3,5 KUI/kg poids corporel), il n'y avait pas de différence claire l'efficacité et la sécurité entre les deux dosages.

4.2.2 Administration

Dissoudre la préparation comme décrit dans 6.6 et administrer en bolus intraveineux.

NovoSeven ne peut pas être mélangé à des liquides de perfusion ou administré en goutte-à-goutte.

4.3 Contre-indications

Une hypersensibilité connue aux protéines de souris, de hamster ou de boeuf peut constituer une contre-indication à l'utilisation de NovoSeven.

4.4 Mise en garde et précautions particulières d’emploi

Dans des conditions pathologiques où du facteur tissulaire peut apparaître dans la circulation sanguine, un risque potentiel thrombogénique ou d'induction de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associé au traitement par NovoSeven ne peut être exclu.

Ces situations peuvent inclure des patients présentant un état athérosclérotique avancé, des polytraumatismes, une septicémie ou une CIVD.

Etant donné que le facteur de coagulation VIIa recombinant, NovoSeven, contient des quantités infimes d'IgG de souris (maximum 1,2 ng/mg rFVIIa), d'IgG bovines (maximum 45 ng/mg rFVIIa) et des protéines de hamster ou d'autres protéines bovines (maximum 23 ng de protéines BHK/mg rFVIIa), il se peut que des patients traités par ce produit développent une hypersensibilité à ces protéines.

La délivrance du produit sera réservée aux centres spécialisés dans le traitement de patients présentant des inhibiteurs aux facteurs de coagulation VIII ou IX.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le risque d'une interaction potentielle entre NovoSeven et des concentrés de facteur de coagulation n'est pas connu. L'utilisation simultanée de concentrés de complexes de prothrombine, activée ou non, doit être évitée.

Tests de laboratoire

La relation entre le temps de prothrombine (TP), le temps de thromboplastine partielle activée (TTPa) et les taux d'activité coagulante du facteur VII plasmatique FVII:C a été étudiée dans un laboratoire central.

La fourchette thérapeutique n'a été identifiée pour aucun des essais.

L'activité FVII:C a été mesuré dans un système de coagulation à une étape contenant du plasma déficient en FVII (immunodepleted, Novo Nordisk A/S) et de la thromboplastine cérébrale de lapin (type C, Manchester Comparative Reagents Ltd., UK). La coagulation était amorcée en ajoutant de la thromboplastine et des ions calciques. Le calibrateur est un pool de plasma citraté prélevé chez des sujets normaux sains auquel est affecté une teneur arbitraire de 1 U/ml.

Le temps de prothrombine (TP) est raccourci à 7 secondes et semble atteindre un plateau à des taux de FVII:C plasmatique d'environ 5 U/ml. Des données préliminaires indiquent qu'une amélioration clinique est associée à un raccourcissement du TP de 3-4 secondes par rapport à la valeur initiale et que ce raccourcissement est maintenu pendant tout le traitement avec des doses thérapeutiques. Le TP ne sait pas être utilisé pour différencier des taux de FVII:C plasmatique > 5 U/ml. Le test du TP a été effectué conformément aux instructions données dans le kit "IL TEST (TM) PT-Fibrinogen : Calcium thromboplastin for the simultaneous in vitro determination of Prothrombin Time (PT) and Fibrinogen in plasma" de Instrumentation Laboratory. Attention : les pénicillines réduisent le temps de prothrombine.

Bien que l'administration de NovoSeven raccourcisse le TTPa, une normalisation n'est habituellement pas observée à des doses qui se révèlent induire une amélioration clinique. Jusqu'à présent, l'expérience indique qu'un raccourcissement de 15-20 secondes était associé à une amélioration clinique. Il n'est pas connu si le TTPa est utile dans le monitoring du traitement. La détermination du TTPa a été effectuée conformément aux instructions données dans le kit "IL TEST (TM) APTT-Micronized Silica : Cephalin with micronized silica for the in vitro determination of activated partial thromboplastin time (APTT) in plasma" de Instrumentation Laboratory.

Pour tous les essais, différentes thromboplastines peuvent donner des résultats différents.

4.6 Grossesse et allaitement

Il a été conclu d'une étude de reproduction chez l'animal que l'administration intraveineuse de NovoSeven à des rats mâles et femelles, à des doses allant jusqu'à 3,0 mg/kg de poids corporel par jour (150 KUI/kg poids corporel/jour) n'avait pas d'effet sur l'activité d'accouplement, la fertilité et les portées.
Il n'est pas connu si NovoSeven peut nuire au foetus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou peut affecter la capacité de procréation. NovoSeven ne sera administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

Utilisation au cour de l'allaitement: Il n'est pas connu si ce médicament est excrété dans le lait maternel, mais comme beaucoup de médicaments le sont, on sera prudent lors de l'administration de NovoSeven à une femme allaitante.

4.7 Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Non connu.

4.8 Effets indésirables

Pendant les études cliniques effectuées, 7 effets indésirables mineurs cutanés (par exemple éruption, démangeaisons) et 19 plaintes systémiques (nausées, fièvre, maux de tête, malaise, diaphorèse et variation de la pression artérielle) ont été rapportés lors de plus de 8.000 injections. Sept cas d'effets indésirables majeurs pouvant être liés au traitement ont été rapportés (par example insuffisance rénale, ataxie, trouble cérébro-vasculaire, angine de poitrine, arythmie atriale, choc circulatoire).

Un patient présentant une déficience en FVII a développé des anticorps contre le FVII après avoir été traité avec NovoSeven.

4.9 Surdosage

Lors de l'utilisation chez l'homme, aucune complication thrombotique suite à un surdosage n'a été rapportée, même après l'administration accidentelle de 800 μg/kg de poids corporel (40 KUI/kg poid corporel).

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Facteurs de coagulation, code ATC B02B D05

NovoSeven contient du facteur de coagulation VII recombinant activé. Le mécanisme d'action du FVIIa dans l'induction de l'hémostase comprend une activation directe du FX en FXa qui induit alors la conversion de la prothrombine en thrombine, conduisant à la formation du caillot hémostatique en transformant le fibrinogène en fibrine. En outre, le FVIIa active le facteur IX en FIXa. En conséquence, l'activité pharmacodynamique du FVIIa devrait résulter en une formation accrue de FIXa, FXa ainsi que de thrombine. Toutefois, l'activité du FVIIa augmente considérablement lorsqu'il forme un complexe avec le facteur tissulaire-phospholipide qui apparaît localement suite à une lésion de la paroi vasculaire. C'est pourquoi l'activité du rFVIIa induira seulement une hémostase locale.

Une activation systémique du système de coagulation peut survenir chez des patients souffrant d'affections sous-jacentes prédisposant à une CIVD.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques ont été étudiées en utilisant un test de coagulation impliquant le Facteur VII, au cours de 25 épisodes non hémorragiques et de 5 épisodes hémorragiques. NovoSeven a été administré à des doses uniques de 17,5 µg (0,875 KUI), 35 µg (1,75 KUI) et 70 µg (3,5 KUI) par kg de poids corporel.

La cinétique de NovoSeven pour des doses uniques de 17,5, 35 et 70 µg/kg (0,875, 1,75 et 3,5 KUI/kg) est linéaire. L'activité de coagulation du FVII mesurée dans le plasma avant et pendant une période de 24 h aprés l'administration de NovoSeven a été analysée par la méthode non compartimentale. Au cours des épisodes non hémorragiques, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre et à la phase d'élimination a été respectivement de 106 et 122 ml/kg et, au cours des épisodes hémorragiques, les chiffres ont été respectivement de 107 et 121 ml/kg. La clairance a été de 31,0 ml/h x kg au cours des épisodes non hémorragiques et de 32,6 ml/h x kg au cours des épisodes hémorragiques. L'élimination du produit a également été décrite d'après le temps moyen de résidence et la demi-vie. Au cours des épisodes non hémorragiques, le temps moyen de résidence a été de 3,44 h et la demi-vie de 2,89 h (valeurs médianes). Au cours de épisodes hémorragiques, l'élimination a semblé plus rapide, avec un temps moyen de résidence de 2,97 h et une demi-vie de 2,30 h (valeur médianes).

La récupération plasmatique médiane in vivo a été de 45,6 % au cours des épisodes non hémorragiques et de 43,5% au cours des épisodes hémorragiques. Les épisodes hémorragiques ont été associés à une récupération plasmatique significativement plus faible que celle observée lors des épisodes non hémorragiques, traduisant une consommation du rFVIIa en rapport avec la lésion tissulaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

Tous les résultats des essais de sécurité précliniques étaient liés à l'effet pharmacologique du facteur de coagulation recombinant VIIa.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Chlorure de calcium dihydraté
Glycylglycine
Polysorbate 80
Mannitol

Aprés reconstitution à l'aide du volume adéquat de solution (eau stérilisée pour préparation injectable), chaque flacon contient 3 mg/ml de chlorure de sodium, 1,5 mg/ml de chlorure de calcium dihydraté, 1,3 mg/ml de glycylglycine, 0,1 mg/ml de polysorbate 80 et 30 mg/ml de mannitol.

6.2 Incompatibilités

NovoSeven ne peut pas être mélangé aux solutions de perfusion ni être administré par goutte-à-goutte.

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation du produit dans le conditionnement de vente est de 2 ans.
Le produit reconstitué doit être administré dans les 3 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

NovoSeven doit être conservé au réfrigérateur (entre +2°- +8°C). Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boite.

Evitez la congélation pour ne pas endommager le flacon de solution.

Evitez l'exposition aux rayons du soleil.

6.5 Nature et contenance des récipients

Flacons de NovoSeven
Flacons en verre de type I, Ph.Eur. fermés par un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert d'un capuchon en aluminium.
Les flacons fermés sont munis d'une capsule sertie en polypropylène.

Flacons de solution
Flacons en verre de type I, Ph.Eur fermés par un disque en caoutchouc bromobutyle avec teflon, recouvert d'un capuchon en aluminium.
Les flacons fermés sont munis d'une capsule sertie en polypropylène.

Seringue pour reconstitution et administration
Seringue à usage unique en polypropylène de 12 ml.

6.6 Mode d'emploi

6.6.1 Reconstitution

Toujours utiliser une technique aseptique

1. Portez NovoSeven (lyophilisat) et l'eau pour préparations injectables, Ph.Eur. (solution) à température ambiante (mais pas au-dessus de 37°C)

2. Enlevez la capsule sertie des flacons de lyophilisat et de solution pour dégager la partie centrale des bouchons en caoutchouc

3. Nettoyez les bouchons avec le tampon imbibé d'alcool et laisser sécher avant l'utilisation.

4. Pour retirer l'aiguille de l'emballage, appuyez sur l'extrémité de l'aiguille. Enlevez le capuchon de protection de l'aiguille et la fixez sur la seringue jetable jointe dans l'emballage.

5. Retirez le piston pour introduire de l'air dans la seringue.

6. Introduisez l'aiguille dans le flacon de solution en transperçant le centre du bouchon et injectez l'air dans le flacon. Renversez le flacon et aspirez tout le contenu du flacon dans la seringue.

7. Injectez le solution contenu dans la seringue dans le flacon de lyophilisat en transperçant le centre du bouchon (le flacon de lyophilisat n'est pas sous vide).

8. Agitez doucement le flacon jusqu'à ce que la lyophilisat soit complètement dissout.

La seringue à usage unique jointe à l'emballage sera utilisée pour la reconstitution et l'administration de la préparation.

NovoSeven doit être administré exclusivement en bolus intraveineux et ne peut pas être mélangé à d'autres solutions de perfusion ni administré en goutte-à-goutte.

L'administration du produit reconstitué doit de préférence avoir lieu immédiatement après la reconstitution ou dans les 3 heures qui suivent.

Bien que le matériau de la seringue jetable jointe à l'emballage soit compatible avec la préparation reconstituée, ne pas conserver NovoSeven reconstitué dans les seringues en plastique.

Le produit reconstitué doit être examiné à l'oeil afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules.
Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant un dépôt.

7. Nom et adresse permanente ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danemark

8. Numéro de l'autorisation de mise sur le marché

9. Date d'approbation/révision du RCP

ANNEXE II

AUTORISATION DE FABRICATION ET CONDITIONS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A - TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION/DES AUTORISATIONS DE FABRICATION

(article 16 de la directive 75/319/CEE telle que modifiée)

Fabricant du principe actif:
Novo-Nordisk A/S Hallas Alle, DK-4400 Kalundborg, Danemark

Fabricant et stockage du produit fini:
Novo Nordisk A/S Hagedorsvej, DK-2820 Gentofte, Danemark

Fabricant responsable de la distribution des lots dans l'UE:
Novo Nordisk A/S Hagedorsvej, DK-2820 Gentofte, Danemark

L'autorisation de fabrication a été accordée à Novo Nordisk A/S Danemark pour ces trois sites par SUNDHEDSTYRELSEN Lægemiddelafdelingen du Danemark (Direction nationale de la santé) le 21 novembre 1994.

B.- CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN MATIÈRE DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

(articles 2 et 3 de la directive 92/26/CEE et article 13 paragraphe 3 du règlement (CEE) 2309/93 du Conseil)

Médicament soumis à prescription médicale restreinte non renouvelable.

C -OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les réponses aux points présentés ci-dessous doivent être soumises à l'EMEA conformément au délai fixé.

Partie II C1

1.1. En se fondant sur un examen des analyses des lots, les spécifications de vrac reposant sur $\pm 3\sigma$ doivent être réétudiées et les chiffres seront communiqués le 1er juillet 1996.

1.2. Efficacité/activité spécifique: l'application de limites fiducielles (intervalle de confiance à 95%) a donné des résultats assez constants pour chaque essai, soit environ 87-114%. Cependant, il n'a pas été défini de limites d'acceptation claires pour cet intervalle. De telles limites doivent être fixées pour s'assurer que seuls les résultats d'essais statistiquement valides seront acceptés, "les limites fiducielles d'erreur" (p= 0,95) devant donc être comprises entre 80 et 120% de l'efficacité estimée. Ces renseignements seront présentés le 1er juillet 1996.

1.3. Un rapport sur le développement et la mise en oeuvre de l'essai de chromatographie liquide à haute performance en phase inversée est attendu et les chiffres seront présentés le 1er juillet 1996.

1.4. Les spécifications de vrac mises à jour concernant l'ADN des cellules rénales de jeune hamster (BHK) devraient être communiquées. Les résultats des études de mise au point et de validation supplémentaires concernant le nouvel essai portant sur l'ADN résiduel dans le produit vrac devront être communiqués le 1er juillet 1996.

1.5. ELISA sur protéine de BHK: les résultats de l'étude de validation concernant les étalons d'antisérums et de protéine de BHK doivent être communiqués et les chiffres seront présentés le 1er juillet 1996 puis, ultérieurement, chaque année.

1.6. Les résultats de l'expérience réalisée pour démontrer l'effet produit par le stockage de la récolte sur les paramètres liés à la dégradation protéolytique du rFVIIa devront être communiqués le 1er avril 1996.

1.7. Les résultats de l'étude portant sur la stabilité de la fermentation prolongée devront être communiqués. Les expériences réitérées par buvardage de Southern sur les sondes déjà isolées devront être inclues et les données seront présentées le 1er avril 1996.

1.8. La firme devra fournir des assurances supplémentaires que les matières premières sont exemptes de virus en communiquant de plus amples renseignements concernant les tests de dépistage nouvellement mis en place pour le sérum de veau nouveau-né, y compris concernant le niveau de sensibilité et la communication des résultats des essais. La firme devra présenter ces renseignements le 1er décembre 1995.

1.9. La firme doit présenter le 1er juillet 1996 un rapport provisoire sur le développement et la mise en oeuvre éventuelle d'un procédé d'inactivation virale du sérum de veau nouveau-né, par exemple par traitement thermique de courte durée, traitement aux UV, etc.

1.10. En cas d'apparition de tout virus adventice, la firme doit en informer immédiatement le rapporteur avant toute fabrication nouvelle et/ou distribution du produit.

1.11. La firme doit communiquer en permanence les résultats de la surveillance virale et microbienne des lots de fermentation et les données seront présentées le 1er juillet 1996 puis, ultérieurement, chaque année.

1.12. Le test de dépistage de plages sur des échantillons de [cellules transformées] paraît convenir à la détection de Réovirus et la sensibilité de cet essai permet également, semble-t-il, de détecter les entérovirus bovins. Ce virus doit être utilisé de manière routinière comme contrôle positif et les données de validation doivent être présentées le 1er juillet 1996.

1.13. Si un cycle de production a été contaminé par un virus, la colonne d'immuno-affinité ne doit pas être conservée ni être utilisée pour la purification des lots ultérieurs. Un système approprié prenant également en compte les résultats des essais de confirmation doit être mis en place. Les traductions relatives aux méthodes utilisées seront communiquées avant le 1er décembre 1995.

1.14. Les études de validation démontrent que la récupération de rFVIIa et le niveau d'impuretés sont cohérents dans certaines limites spécifiées, et que les paramètres critiques en cours de fabrication (par exemple la charge de la colonne aux étapes 3 et 4) ne doivent pas dépasser les limites de tolérance maximales définies dans ces études de validation; les données seront communiquées le 1er juillet 1996 et, ultérieurement, chaque année.

1.15. Les résultats de l'étude visant à obtenir une évaluation plus claire du degré de gamma-carboxylation du Gla35 par rapport aux conditions de culture sont attendus et les données seront présentées le 1er juillet 1996.

Partie II C 3

2.1. La stérilisation des seringues telle que décrite dans la demande est effectuée par irradiation aux rayons gamma. La firme devrait collaborer avec le fournisseur pour s'assurer que la méthode de stérilisation est validée au moyen d'indicateurs tant physiques que biologiques et fournir la validation. Les données seront présentées le 1er janvier 1996.

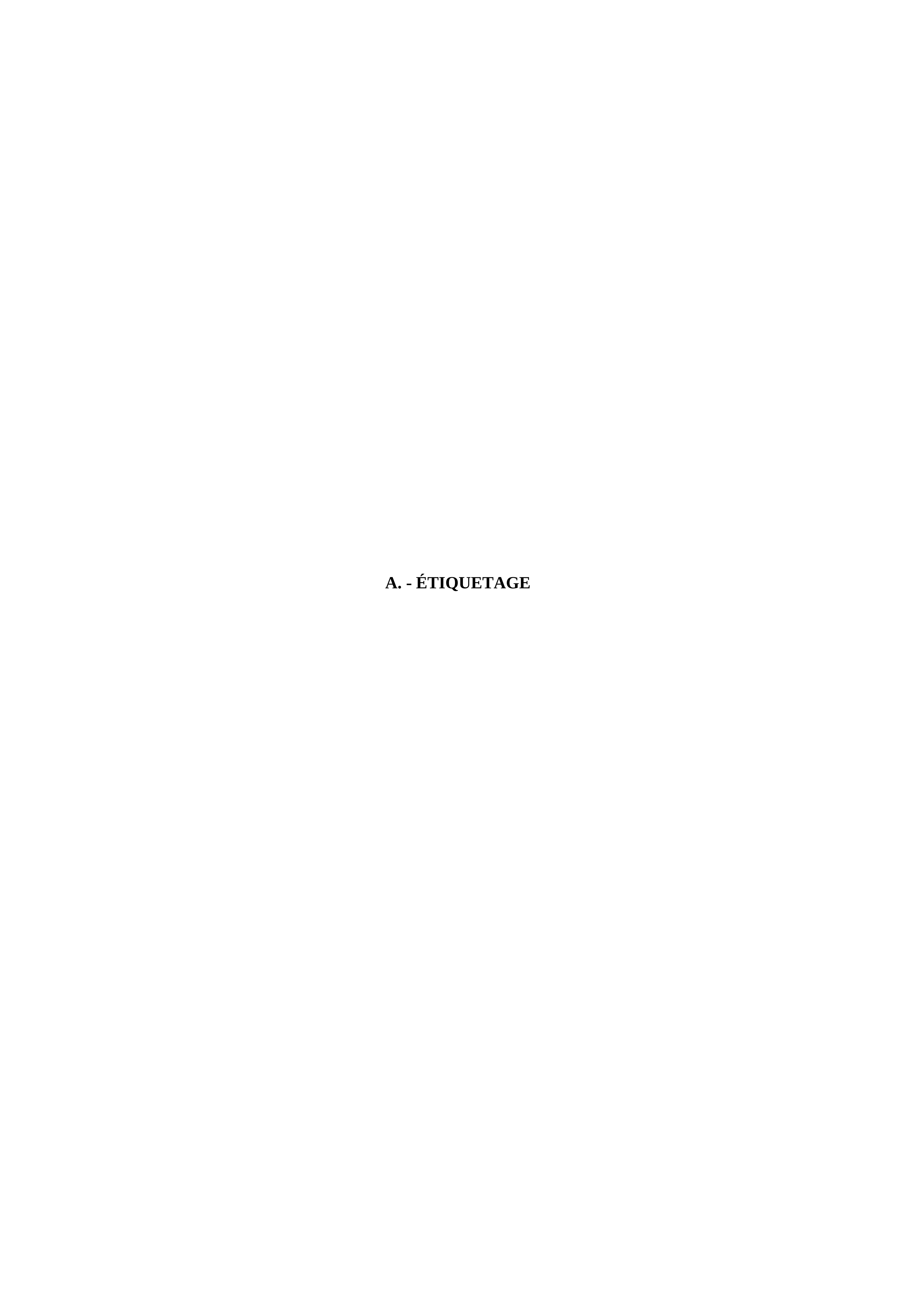
Partie II E

3.1. En se fondant sur l'examen des analyses des lots et des données relatives à la stabilité, les spécifications de distribution du produit fini reposant sur $\pm 3\sigma$ et les spécifications de conservation (notamment: formes oxydées) devraient être revues et les données seront communiquées le 1er juillet 1996.

Partie II F

4.1. Le temps de conservation proposé de 24 mois à 2-8ºC est acceptable. Les résultats d'études régulières de stabilité en temps réel portant sur le produit fini sont attendues. Les résultats des études de stabilité des lots à 2,4mg et 4,8 mg fabriqués à Gentofte devraient être inclus. Les données seront communiquées le 1er mai 1996. Des rapports devront être ultérieurement établis chaque année.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE POUR L'UTILISATEUR



A. - ÉTIQUETAGE

Boîte - face avant :

60 KUI (1,2 mg)
NovoSeven® lyophilisat et solution pour usage parentéral
eptacog alfa (activé)

Administrer uniquement par voie IV en dose unique

L'administration doit, de préférence, avoir lieu immédiatement ou au moins dans les 3 heures suivant la reconstitution du produit.

Novo Nordisk A/S
(Numéro de l'autorisation de mise sur le marché)

Boîte - face arrière :

Contenu :
Un flacon d'eptacog alfa (activé) lyophilisé 60 KUI et excipients
Un flacon de 2,2 ml d'eau pour préparation injectable, Ph. Eur.
Une seringue pour injection (3 cc = 3 ml)
Une aiguille
Deux tampons alcoolisés Medi-Swab
Notice mentionnant les instructions d'emploi

Le produit reconstitué contient :

eptacog alfa (activé)	
(Facteur de coagulation VIIa recombinant)	30 KUI/ml (0,6 mg/ml)
Chlorure de sodium	3 mg/ml
Chlorure de calcium dihydraté	1,5 mg/ml
Glycylglycine	1,3 mg/ml
Polysorbate 80	0,1 mg/ml
Mannitol	30 mg/ml

Novo Nordisk A/S
2880 Bagsvaerd, Denmark

Face 1:
Veuillez lire la notice d'emploi incluse dans l'emballage
Tenir hors de portée des enfants
Médicament à délivrer sous prescription médicale

Face 2 :

Ce médicament doit être conservé à une température comprise entre +2° et +8°C et à l'abri de la lumière. Eviter de congeler afin de ne pas endommager le flacon de solution.

Extrémité 1 :

60 KUI (1,2 mg)
NovoSeven®
eptacog alfa (activé)

Date de pér.:
Lot No.:

Extrémité 2 :

60 KUI (1,2 mg)
NovoSeven®
eptacog alfa (activé)

Etiquette du flacon de NovoSeven®

60 KUI (1,2 mg)
NovoSeven®
eptacog alfa (activé)

Pour injection IV en dose unique exclusivement

Reconstituer avec 2,2 ml d'eau pour préparation injectable, Ph. Eur
A conserver entre +2° et +8°C et à l'abri de la lumière.

Date de pér.:
Lot No.:

Novo Nordisk A/S

Etiquette du flacon de solvant:
2,2 ml
Eau pour préparation injectable, Ph. Eur
Date de pér.:
Lot No.:

Pour reconstitution du produit d'accompagnement

Novo Nordisk A/S

Boîte - face avant:

120 KUI (2,4 mg)
NovoSeven® lyophilisat et solution pour usage parentéral
eptacog alfa (activé)

Administrer uniquement par voie IV en dose unique

L'administration doit, de préférence, avoir lieu immédiatement ou au moins dans les 3 heures suivant la reconstitution du produit.

Novo Nordisk A/S
(Numéro de l'autorisation de mise sur le marché)

Boîte - face arrière :

Contenu :
Un flacon d'eptacog alfa (activé) lyophilisé 120 KUI et excipients
Un flacon de 4,3 ml d'eau pour préparation injectable, Ph. Eur,
Une seringue pour injection (6 cc = 6 ml)
Une aiguille
Deux tampons alcoolisés Medi-Swab
Notice mentionnant les instructions d'emploi

Le produit reconstitué contient :

eptacog alfa (activé)	
(Facteur de coagulation VIIa recombinant)	30 KUI/ml (0,6 mg/ml)
Chlorure de sodium	3 mg/ml
Chlorure de calcium dihydraté	1,5 mg/ml
Glycylglycine	1,3 mg/ml
Polysorbate 80	0,1 mg/ml
Mannitol	30 mg/ml

Novo Nordisk A/S
2880 Bagsvaerd, Denmark

Face 1 :
Veuillez lire la notice d'emploi incluse dans l'emballage
Tenir hors de portée des enfants
Médicament à délivrer sous prescription médicale

Face 2 :

Ce médicament doit être conservé à une température comprise entre +2° et +8°C et à l'abri de la lumière. Eviter de congeler afin de ne pas endommager le flacon de solution.

Extrémité 1 :

120 KUI (2,4 mg) Date de pér.:
NovoSeven® Lot No.:
eptacog alfa (activé)

Extrémité 2 :

120 KUI (2,4 mg)
NovoSeven®
eptacog alfa (activé)

Etiquette du flacon de NovoSeven®

120 KUI (2,4 mg)
NovoSeven®
eptacog alfa (activé)

Pour injection IV en dose unique exclusivement

Reconstituer avec 4,3 ml d'eau pour préparation injectable, Ph. Eur
A conserver entre +2° et +8°C et à l'abri de la lumière.

Date de pér.:
Lot No.:

Novo Nordisk A/S

Etiquette du flacon de solvant:

4,3 ml
Eau pour préparation injectable, Ph. Eur
Date de pér.:
Lot No.:

Pour reconstitution du produit d'accompagnement

Novo Nordisk A/S

Boîte - face avant:

240 KUI (4,8 mg)
NovoSeven® lyophilisat et solution pour usage parentéral
eptacog alfa (activé)

Administrer uniquement par voie IV en dose unique

L'administration doit, de préférence, avoir lieu immédiatement ou au moins dans les 3 heures suivant la reconstitution du produit.

Novo Nordisk A/S
(Numéro de l'autorisation de mise sur le marché)

Boîte - face arrière:

Contenu :
Un flacon d'eptacog alfa (activé) lyophilisé 240 KUI et excipients
Un flacon de 8,5 ml d'eau pour préparation injectable, Ph. Eur,
Une seringue pour injection (12 cc = 12 ml)
Une aiguille
Deux tampons alcoolisés Medi-Swab
Notice mentionnant les instructions d'emploi

Le produit reconstitué contient :

eptacog alfa (activé)	
(Facteur de coagulation VIIa recombinant)	30 KUI/ml (0,6 mg/ml)
Chlorure de sodium	3 mg/ml
Chlorure de calcium dihydraté	1,5 mg/ml
Glycylglycine	1,3 mg/ml
Polysorbate 80	0,1 mg/ml
Mannitol	30 mg/ml

Novo Nordisk A/S
2880 Bagsvaerd, Denmark

Face 1:
Veuillez lire la notice d'emploi incluse dans l'emballage
Tenir hors de portée des enfants
Médicament à délivrer sous prescription médicale

Face 2:
Ce médicament doit être conservé à une température comprise entre +2° et +8°C et à l'abri de la lumière. Eviter de congeler afin de ne pas endommager le flacon de solution.

Extrémité 1:

240 KUI (4,8 mg)
NovoSeven®
eptacog alfa (activé)

Date de pér.:
Lot No.:

Extrémité 2:

240 KUI (4,8 mg)
NovoSeven®
eptacog alfa (activé)

Etiquette du flacon de NovoSeven®
240 KUI (4,8 mg)
NovoSeven®
eptacog alfa (activé)

Pour injection IV en dose unique exclusivement

Reconstituer avec 8,5 ml d'eau pour préparation injectable, Ph. Eur
A conserver entre +2° et +8°C et à l'abri de la lumière.

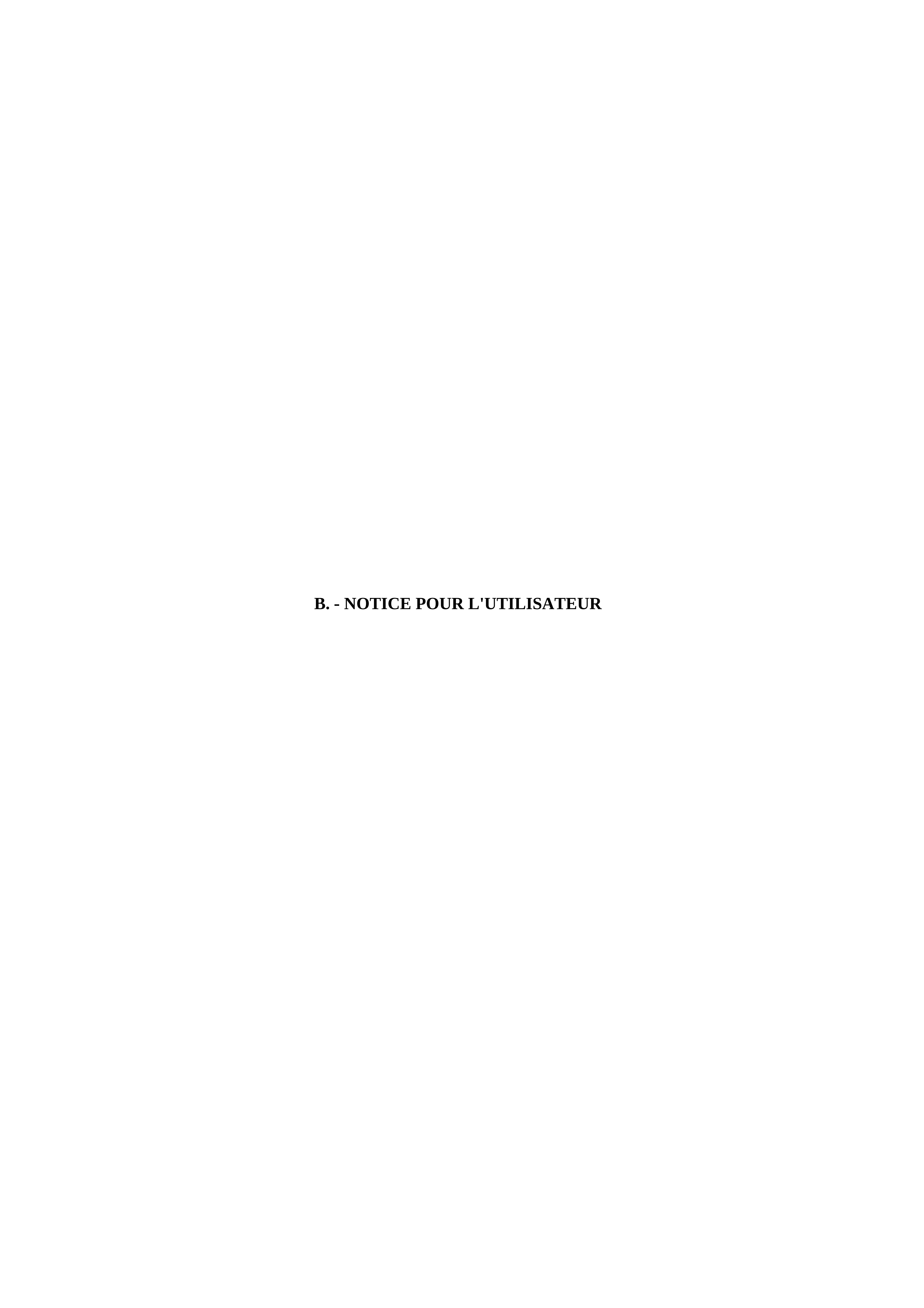
Date de pér.:
Lot No.:

Novo Nordisk A/S

Etiquette du flacon de solvant:
8,5 ml
Eau pour préparation injectable, Ph. Eur
Date de pér.:
Lot No.:

Pour reconstitution du produit d'accompagnement

Novo Nordisk A/S



B. - NOTICE POUR L'UTILISATEUR

NovoSeven® - Notice pour l'utilisateur

A. Nom du produit

NovoSeven®
Facteur de coagulation VIIa Recombinant, eptacog alpha (activé)
60 KUI/flacon (1,2 mg/flacon).

Composition

Principe actif: Facteur de coagulation VIIa recombinant

Excipients: Chlorure de sodium, Chlorure de calcium dihydraté, Glycylglycine, Polysorbate 80, Mannitol, Eau pour préparations injectables Ph.Eur.

Forme pharmaceutique

Lyophilisat et solution pour usage parentéral.

Concentration de la substance active

La poudre pour injection contient 60 KUI/flacon correspondant à 1,2 mg/flacon.

La solution reconstituée contient: 30 KUI/ml correspondant à 0,6 mg/ml

1 KUI est égale à 1.000 UI (Unités Internationales).

Description - Emballage

L'emballage de NovoSeven contient :

- 1 flacon de poudre blanche pour injection
- 1 flacon de solvant (eau pour préparations injectables Ph. Eur.) pour la reconstitution
- 1 aiguille stérile pour la reconstitution (aiguille de transfert)
- 1 seringue stérile à usage unique pour la reconstitution et l'administration et 2 tampons d'alcool pour nettoyer les bouchons en caoutchouc des flacons.

Classe pharmacothérapeutique

Facteur de coagulation, code ATC B02B D05

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danemark

Fabricant

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danemark

Ce que vous devez savoir sur le produit que le médecin vous a prescrit

B. Informations générales

NovoSeven est un médicament qui agit en activant le système de coagulation sanguine à l'endroit des saignements chez les patients qui ont des problèmes de saignements dus au développement d'inhibiteurs contre les facteurs VIII ou IX.

Indications thérapeutiques

- Traitement des saignements importants
- Prévention des saignements excessifs lors d'une intervention chirurgicale.

C. Contre-indications

Avant de prendre ce médicament, informez votre médecin si :

- vous venez de subir une intervention chirurgicale
- vous avez eu un accident grave (polytraumatisme)
- vous souffrez de complications thrombotiques ou d'un état athérosclérotique avancé
- vous souffrez de septicémie
- vous êtes allergique aux souris, aux hamsters, au bétail.

Mise en garde et précautions particulières d’emploi

Le traitement avec NovoSeven sera guidé par un centre spécialisé.

Consultez votre médecin si le saignement n'arrête pas.

Informez votre médecin d'hypersensibilités à des protéines étrangères.

Gardez tout médicament hors de portée des enfants.

Ne prenez pas NovoSeven si vous êtes enceinte ou nourrissez, à moins que votre médecin vous ait prescrit ce médicament.

Grossesse et allaitement

NovoSeven ne droit être administré à une femme enceinte qu´en cas de besoin clairement établi. Si vous allaitez, votre médecin peut vous conseiller d´arrêter le traitement par NovoSeven ou d´arrêter l´allaitement.

Interactions avec d'autres médicaments

Avant de prendre ce médicament, informez votre médecin de tout autre médicament que vous utilisez.

D. Posologie

Après reconstitution, injectez ce médicament par voie intraveineuse en 2 à 5 minutes (injection bolus).

Dose :	3 à 6 KUI (60 à 120 µg) par kg de poids corporel en dose unique. Généralement, la dose initiale est de 4,5 KUI (90 µg) par kg de poids corporel. Votre médecin pourrait peut être à même de changer la dose.
Intervalles :	Consultez votre médecin pour connaître votre schéma de doses et la durée de votre traitement. Le traitement peut être poursuivi pendant 2 à 3 semaines. Consultez votre médecin en cas d'omission d'une dose ou d'arrêt brusque du traitement.

Reconstitution

<u>Utilisez toujours une technique aseptique (par exemple, lavez-vous les mains avant l'utilisation, etc...)</u>

1. Portez NovoSeven (poudre) et l'eau pour préparations injectables, (solvant) à température ambiante (mais pas au-dessus de 37°C) par exemple en gardant le flacon dans vos mains.

2. Enlevez la capsule protectrice des flacons de lyophilisat et de solvant pour dégager la partie centrale des bouchons en caoutchouc

3. Nettoyez les bouchons avec un tampon imbibé d'alcool et laissez-les sécher avant l'utilisation.

4. Pour retirer l'aiguille de transfert de la boîte, appuyez sur l'extrémité de l'aiguille. Enlevez l'emballage de l'aiguille et fixez-la sur la seringue jetable jointe dans l'emballage. Enlevez ensuite le capuchon de protection qui couvre l'aiguille

5. Retirez la tige du piston (jusqu'au volume identique à celui contenu dans le flacon de solvant) pour introduire de l'air dans la seringue

6. Introduisez l'aiguille de transfert dans le flacon de solution en transperçant le centre du bouchon et injectez l'air dans le flacon. Renversez le flacon et aspirez tout le contenu du flacon dans la seringue (cc = ml)

7. Injectez le solvant contenu dans la seringue dans le flacon de poudre en transperçant le centre du bouchon (le flacon de poudre n'est pas sous vide)

8. Agiter doucement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

Administration

1. Retirez la tige du piston (jusqu'au volume que vous allez injecter) pour introduire de l'air dans la seringue

2. Introduisez l'aiguille de transfert dans le flacon contenant NovoSeven reconstitué

3. Injectez l'air dans le flacon et aspirez le produit reconstitué dans la seringue

4. Enlevez l'aiguille de transfert et jetez-la

5. Adaptez une aiguille convenant à l'injection intraveineuse et administrez

6. Jetez l'aiguille d'administration

Jetez vos aiguilles utilisées avec soin (par exemple en utilisant une boîte spéciale pour aiguilles jetables).

Surdosage

Si vous vous êtes injecté trop de NovoSeven, demandez tout de suite conseil à votre médecin.

E. Effets indésirables

Des effets secondaires graves surviennent rarement avec NovoSeven, mais au cas où quelque chose d'inhabituel arriverait, consultez votre médecin.

Dans quelques rares cas, des réactions telles que éruption cutanée, démangeaisons, fièvre, nausées, maux de tête, malaise, transpiration ou modification de la pression artériele peuvent se produire.

Des effets indésirables graves pouvant être liés au traitement avec NovoSeven ont été rapportés dans sept cas (insufficiance rénale, incoordination des mouvements volontaires, affection cérébrovasculaire, angine de poitrine, trouble du rythme cardiaque et choc circulatoire).

F. Date de péremption

La date de péremption est indiquée sur conditionnement extérieur et sur les étiquettes.
N'utilisez pas le produit si la date de péremption est dépassée.

Précautions spéciales de conservation

- Gardez NovoSeven au réfrigérateur (entre 2° et 8°C)
- Ne pas congeler pour ne pas endommager le flacon de solvant
- Utilisez de préférence immédiatement après la reconstitution ou dans les 3 heures qui suivent la reconstitution.
- Ne conservez pas NovoSeven reconstitué dans les seringues en plastique
- N'exposez pas NovoSeven aux rayons du soleil

G. Dernière révision

NovoSeven® - Notice pour l'utilisateur

A. Nom du produit

NovoSeven®
Facteur de coagulation VIIa Recombinant, eptacog alpha (activé)
120 KUI/flacon (2,4 mg/flacon).

Composition

Principe actif: Facteur de coagulation VIIa recombinant

Excipients: Chlorure de sodium, Chlorure de calcium dihydraté, Glycylglycine, Polysorbate 80, Mannitol, Eau pour préparations injectables Ph.Eur.

Forme pharmaceutique

Lyophilisat et solution pour usage parentéral.

Concentration de la substance active

La poudre pour injection contient 120 KUI/flacon correspondant à 2,4 mg/flacon.

La solution reconstituée contient: 30 KUI/ml correspondant à 0,6 mg/ml

1 KUI est égale à 1.000 UI (Unités Internationales).

Description - Emballage

L'emballage de NovoSeven contient :

- 1 flacon de poudre blanche pour injection
- 1 flacon de solvant (eau pour préparations injectables Ph. Eur.) pour la reconstitution
- 1 aiguille stérile pour la reconstitution (aiguille de transfert)
- 1 seringue stérile à usage unique pour la reconstitution et l'administration et 2 tampons d'alcool pour nettoyer les bouchons en caoutchouc des flacons.

Classe pharmacothérapeutique

Facteur de coagulation, code ATC B02B D05

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danemark

Fabricant

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danemark

Ce que vous devez savoir sur le produit que le médecin vous a prescrit

B. Informations générales

NovoSeven est un médicament qui agit en activant le système de coagulation sanguine à l'endroit des saignements chez les patients qui ont des problèmes de saignements dus au développement d'inhibiteurs contre les facteurs VIII ou IX.

Indications thérapeutiques

- Traitement des saignements importants
- Prévention des saignements excessifs lors d'une intervention chirurgicale.

C. Contre-indications

Avant de prendre ce médicament, informez votre médecin si :

- vous venez de subir une intervention chirurgicale
- vous avez eu un accident grave (polytraumatisme)
- vous souffrez de complications thrombotiques ou d'un état athérosclérotique avancé
- vous souffrez de septicémie
- vous êtes allergique aux souris, aux hamsters, au bétail.

Mise en garde et précautions particulières d’emploi

Le traitement avec NovoSeven sera guidé par un centre spécialisé.

Consultez votre médecin si le saignement n'arrête pas.

Informez votre médecin d'hypersensibilités à des protéines étrangères.

Gardez tout médicament hors de portée des enfants.

Ne prenez pas NovoSeven si vous êtes enceinte ou nourrissez, à moins que votre médecin vous ait prescrit ce médicament.

Grossesse et allaitement

NovoSeven ne droit être administré à une femme enceinte qu´en cas de besoin clairement établi. Si vous allaitez, votre médecin peut vous conseiller d´arrêter le traitement par NovoSeven ou d´arrêter l´allaitement.

Interactions avec d'autres médicaments

Avant de prendre ce médicament, informez votre médecin de tout autre médicament que vous utilisez.

D. Posologie

Après reconstitution, injectez ce médicament par voie intraveineuse en 2 à 5 minutes (injection bolus).

Dose :	3 à 6 KUI (60 à 120 µg) par kg de poids corporel en dose unique. Généralement, la dose initiale est de 4,5 KUI (90 µg) par kg de poids corporel. Votre médecin pourrait peut être à même de changer la dose.
Intervalles :	Consultez votre médecin pour connaître votre schéma de doses et la durée de votre traitement. Le traitement peut être poursuivi pendant 2 à 3 semaines. Consultez votre médecin en cas d'omission d'une dose ou d'arrêt brusque du traitement.

Reconstitution

<u>Utilisez toujours une technique aseptique (par exemple, lavez-vous les mains avant l'utilisation, etc...)</u>

1. Portez NovoSeven (poudre) et l'eau pour préparations injectables, (solvant) à température ambiante (mais pas au-dessus de 37°C) par exemple en gardant le flacon dans vos mains.

2. Enlevez la capsule protectrice des flacons de lyophilisat et de solvant pour dégager la partie centrale des bouchons en caoutchouc

3. Nettoyez les bouchons avec un tampon imbibé d'alcool et laissez-les sécher avant l'utilisation.

4. Pour retirer l'aiguille de transfert de la boîte, appuyez sur l'extrémité de l'aiguille. Enlevez l'emballage de l'aiguille et fixez-la sur la seringue jetable jointe dans l'emballage. Enlevez ensuite le capuchon de protection qui couvre l'aiguille

5. Retirez la tige du piston (jusqu'au volume identique à celui contenu dans le flacon de solvant) pour introduire de l'air dans la seringue

6. Introduisez l'aiguille de transfert dans le flacon de solution en transperçant le centre du bouchon et injectez l'air dans le flacon. Renversez le flacon et aspirez tout le contenu du flacon dans la seringue (cc = ml)

7. Injectez le solvant contenu dans la seringue dans le flacon de poudre en transperçant le centre du bouchon (le flacon de poudre n'est pas sous vide)

8. Agiter doucement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

Administration

1. Retirez la tige du piston (jusqu'au volume que vous allez injecter) pour introduire de l'air dans la seringue

2. Introduisez l'aiguille de transfert dans le flacon contenant NovoSeven reconstitué

3. Injectez l'air dans le flacon et aspirez le produit reconstitué dans la seringue

4. Enlevez l'aiguille de transfert et jetez-la

5. Adaptez une aiguille convenant à l'injection intraveineuse et administrez

6. Jetez l'aiguille d'administration

Jetez vos aiguilles utilisées avec soin (par exemple en utilisant une boîte spéciale pour aiguilles jetables).

Surdosage

Si vous vous êtes injecté trop de NovoSeven, demandez tout de suite conseil à votre médecin.

E. Effets indésirables

Des effets secondaires graves surviennent rarement avec NovoSeven, mais au cas où quelque chose d'inhabituel arriverait, consultez votre médecin.

Dans quelques rares cas, des réactions telles que éruption cutanée, démangeaisons, fièvre, nausées, maux de tête, malaise, transpiration ou modification de la pression artériele peuvent se produire.

Des effets indésirables graves pouvant être liés au traitement avec NovoSeven ont été rapportés dans sept cas (insufficiance rénale, incoordination des mouvements volontaires, affection cérébrovasculaire, angine de poitrine, trouble du rythme cardiaque et choc circulatoire).

F. Date de péremption

La date de péremption est indiquée sur conditionnement extérieur et sur les étiquettes. N'utilisez pas le produit si la date de péremption est dépassée.

Précautions spéciales de conservation

- Gardez NovoSeven au réfrigérateur (entre 2° et 8°C)
- Ne pas congeler pour ne pas endommager le flacon de solvant
- Utilisez de préférence immédiatement après la reconstitution ou dans les 3 heures qui suivent la reconstitution.
- Ne conservez pas NovoSeven reconstitué dans les seringues en plastique
- N'exposez pas NovoSeven aux rayons du soleil

G. Dernière révision

NovoSeven® - Notice pour l'utilisateur

A. Nom du produit

NovoSeven®
Facteur de coagulation VIIa Recombinant, eptacog alpha (activé)
240 KUI/flacon (4,8 mg/flacon).

Composition

Principe actif: Facteur de coagulation VIIa recombinant

Excipients: Chlorure de sodium, Chlorure de calcium dihydraté, Glycylglycine, Polysorbate 80, Mannitol, Eau pour préparations injectables Ph.Eur.

Forme pharmaceutique

Lyophilisat et solution pour usage parentéral.

Concentration de la substance active

La poudre pour injection contient 240 KUI/flacon correspondant à 4,8 mg/flacon.

La solution reconstituée contient: 30 KUI/ml correspondant à 0,6 mg/ml

1 KUI est égale à 1.000 UI (Unités Internationales).

Description - Emballage
L'emballage de NovoSeven contient :

- 1 flacon de poudre blanche pour injection
- 1 flacon de solvant (eau pour préparations injectables Ph. Eur.) pour la reconstitution
- 1 aiguille stérile pour la reconstitution (aiguille de transfert)
- 1 seringue stérile à usage unique pour la reconstitution et l'administration et 2 tampons d'alcool pour nettoyer les bouchons en caoutchouc des flacons.

Classe pharmacothérapeutique
Facteur de coagulation, code ATC B02B D05

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danemark

Fabricant

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danemark

Ce que vous devez savoir sur le produit que le médecin vous a prescrit

B. Informations générales

NovoSeven est un médicament qui agit en activant le système de coagulation sanguine à l'endroit des saignements chez les patients qui ont des problèmes de saignements dus au développement d'inhibiteurs contre les facteurs VIII ou IX.

Indications thérapeutiques

- Traitement des saignements importants
- Prévention des saignements excessifs lors d'une intervention chirurgicale.

C. Contre-indications

Avant de prendre ce médicament, informez votre médecin si :

- vous venez de subir une intervention chirurgicale
- vous avez eu un accident grave (polytraumatisme)
- vous souffrez de complications thrombotiques ou d'un état athérosclérotique avancé
- vous souffrez de septicémie
- vous êtes allergique aux souris, aux hamsters, au bétail.

Mise en garde et précautions particulières d'emploi

Le traitement avec NovoSeven sera guidé par un centre spécialisé.

Consultez votre médecin si le saignement n'arrête pas.

Informez votre médecin d'hypersensibilités à des protéines étrangères.

Gardez tout médicament hors de portée des enfants.

Ne prenez pas NovoSeven si vous êtes enceinte ou nourrissez, à moins que votre médecin vous ait prescrit ce médicament.

Grossesse et allaitement

NovoSeven ne droit être administré à une femme enceinte qu´en cas de besoin clairement établi. Si vous allaitez, votre médecin peut vous conseiller d´arrêter le traitement par NovoSeven ou d´arrêter l´allaitement.

Interactions avec d'autres médicaments

Avant de prendre ce médicament, informez votre médecin de tout autre médicament que vous utilisez.

D. Posologie

Après reconstitution, injectez ce médicament par voie intraveineuse en 2 à 5 minutes (injection bolus).

Dose :	3 à 6 KUI (60 à 120 µg) par kg de poids corporel en dose unique. Généralement, la dose initiale est de 4,5 KUI (90 µg) par kg de poids corporel. Votre médecin pourrait peut être à même de changer la dose.
Intervalles :	Consultez votre médecin pour connaître votre schéma de doses et la durée de votre traitement. Le traitement peut être poursuivi pendant 2 à 3 semaines. Consultez votre médecin en cas d'omission d'une dose ou d'arrêt brusque du traitement.

Reconstitution

<u>Utilisez toujours une technique aseptique (par exemple, lavez-vous les mains avant l'utilisation, etc...)</u>

1. Portez NovoSeven (poudre) et l'eau pour préparations injectables, (solvant) à température ambiante (mais pas au-dessus de 37°C) par exemple en gardant le flacon dans vos mains.

2. Enlevez la capsule protectrice des flacons de lyophilisat et de solvant pour dégager la partie centrale des bouchons en caoutchouc

3. Nettoyez les bouchons avec un tampon imbibé d'alcool et laissez-les sécher avant l'utilisation.

4. Pour retirer l'aiguille de transfert de la boîte, appuyez sur l'extrémité de l'aiguille. Enlevez l'emballage de l'aiguille et fixez-la sur la seringue jetable jointe dans l'emballage. Enlevez ensuite le capuchon de protection qui couvre l'aiguille

5. Retirez la tige du piston (jusqu'au volume identique à celui contenu dans le flacon de solvant) pour introduire de l'air dans la seringue

6. Introduisez l'aiguille de transfert dans le flacon de solution en transperçant le centre du bouchon et injectez l'air dans le flacon. Renversez le flacon et aspirez tout le contenu du flacon dans la seringue (cc = ml)

7. Injectez le solvant contenu dans la seringue dans le flacon de poudre en transperçant le centre du bouchon (le flacon de poudre n'est pas sous vide)

8. Agiter doucement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

Administration

1. Retirez la tige du piston (jusqu'au volume que vous allez injecter) pour introduire de l'air dans la seringue

2. Introduisez l'aiguille de transfert dans le flacon contenant NovoSeven reconstitué

3. Injectez l'air dans le flacon et aspirez le produit reconstitué dans la seringue

4. Enlevez l'aiguille de transfert et jetez-la

5. Adaptez une aiguille convenant à l'injection intraveineuse et administrez

6. Jetez l'aiguille d'administration

Jetez vos aiguilles utilisées avec soin (par exemple en utilisant une boîte spéciale pour aiguilles jetables).

Surdosage

Si vous vous êtes injecté trop de NovoSeven, demandez tout de suite conseil à votre médecin.

E. Effets indésirables

Des effets secondaires graves surviennent rarement avec NovoSeven, mais au cas où quelque chose d'inhabituel arriverait, consultez votre médecin.

Dans quelques rares cas, des réactions telles que éruption cutanée, démangeaisons, fièvre, nausées, maux de tête, malaise, transpiration ou modification de la pression artériele peuvent se produire.

Des effets indésirables graves pouvant être liés au traitement avec NovoSeven ont été rapportés dans sept cas (insuffisance rénale, incoordination des mouvements volontaires, affection cérébrovasculaire, angine de poitrine, trouble du rythme cardiaque et choc circulatoire).

F. Date de péremption

La date de péremption est indiquée sur conditionnement extérieur et sur les étiquettes. N'utilisez pas le produit si la date de péremption est dépassée.

Précautions spéciales de conservation

- Gardez NovoSeven au réfrigérateur (entre 2° et 8°C)
- Ne pas congeler pour ne pas endommager le flacon de solvant
- Utilisez de préférence immédiatement après la reconstitution ou dans les 3 heures qui suivent la reconstitution.
- Ne conservez pas NovoSeven reconstitué dans les seringues en plastique
- N'exposez pas NovoSeven aux rayons du soleil

G. Dernière révision